

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/04403 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C 233/92**,  
C07D 231/12, 213/56, 215/06, A61K 31/67, A61P 9/10

88400 Biberach (DE). **DAHMANN, Georg** [DE/DE];  
Bahnhofstrasse 14, 88448 Attenweiler (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07627

(81) **Bestimmungsstaaten** (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
4. Juli 2001 (04.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 33 337.0 8. Juli 2000 (08.07.2000) DE

(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder** (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(72) **Erfinder; und**

**Veröffentlicht:**

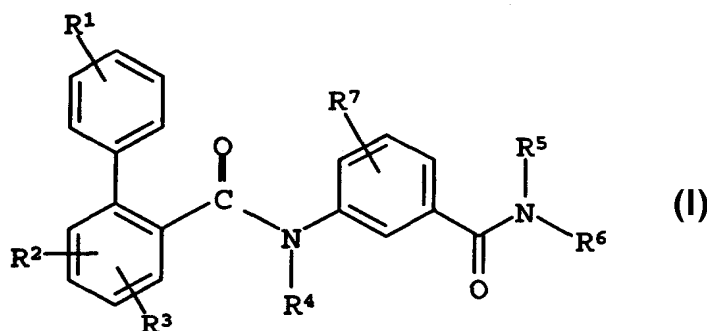
— mit internationalem Recherchenbericht

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **PRIEPKE, Henning** [DE/DE]; Birkenharder Strasse 11, 88447 Warthausen (DE). **HAUEL, Norbert** [DE/DE]; Marderweg 12, 88433 Schemmerhofen (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Strasse 221, 88400 Biberach (DE). **MARK, Michael** [DE/DE]; Hugo-Häring-Strasse 50,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** BIPHENYLCARBOXYLIC ACID AMIDES, PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) **Bezeichnung:** BIPHENYLCARBONSÄUREAMIDE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) **Abstract:** The invention relates to substituted piperazine derivatives of general formula (I), wherein R<sup>1</sup> to R<sup>7</sup> have the meanings given in claim no. 1, isomers thereof and salts thereof, especially physiologically compatible salts thereof, which represent valuable inhibitors of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP). The invention also relates to medicaments containing these compounds and to the use and production of the same.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup>

bis R<sup>7</sup> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

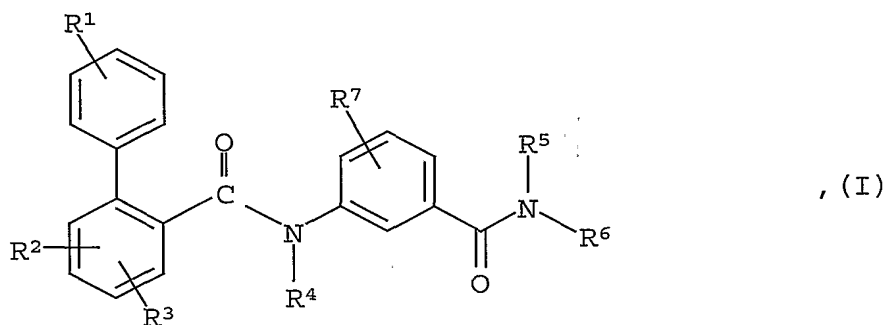


WO 02/04403 A1

## Biphenylcarbonsäureamide, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Biphenylcarbonsäureamide der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

- 2 -

wobei  $R^1$  und  $R^2$  in ortho,ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe darstellen können,

$R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und

$R^6$  eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe,

eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{3-7}$ -cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-( $C_{1-3}$ -alkyl)-carbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Arylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-arylamino-, Heteroarylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-heteroarylamino-,  $C_{1-7}$ -Alkyl-carbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-7}$ -alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-,  $C_{1-8}$ -Alkoxy-carbonylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-( $C_{1-8}$ -alkoxy)-carbonylamino-

einen Aryl-, Aryl-carbonyl-aryl-, Aryl- $C_{1-3}$ -alkoxy-aryl- oder Aryl- $C_{1-3}$ -alkyl-arylrest,

einen Heteroarylrest,

- 3 -

einen durch einen Heteroarylrest substituierten Arylrest,  
einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-arylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentilen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können,

einen Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylrest,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch einen C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylrest oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte geradkettige C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

durch einen Aryl-C≡C-, Heteroaryl-C≡C-, Aryl-CH=CH- oder Heteroaryl-CH=CH- Rest,

- 4 -

durch einen Arylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome mit einem Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Heteroarylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder, im Fall eines 5-gliedrigen Heteroarylrestes, auch über ein Iminostickstoffatom und ein benachbartes Kohlenstoffatom mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Arylrest, der

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können oder

wobei jeweils die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 eines 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Ringes durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder

wobei jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Ringes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

- 5 -

oder durch eine Phenylaminosulfonyl- oder Phenylsulfonylaminogruppe

substituiert ist,

durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine Heteroarylcarbonylamino-aryl-, Heteroarylaminocarbonyl-aryl-, Heteroarylcarbonyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-aryl- oder Heteroaryl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>4-7</sub>-Alkyl-carbonylamino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>4-7</sub>-alkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-aminocarbonyl-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-aminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine Cycloalkylenimino-carbonylamino-aryl- oder Cycloalkylenimino-carbonyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-arylgruppe, in

- 6 -

denen der Cycloalkyleniminoteil jeweils 4- bis 7-gliedrig ist,

durch eine Aryl-aminocarbonylamino-arylgruppe, in der ein oder beide Amino-Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können,

durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Heteroaryl-oxycarbonyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl- oder Hetero-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl-gruppe oder

durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige oder verzweigte C<sub>2-6</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe,

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroarylcarbonylaminogruppe

substituiert ist,

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann,

- 7 -

R<sup>7</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Nitro- oder Aminogruppe,

wobei unter einem vorstehend genannten Arylrest ein Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylrest zu verstehen ist,

unter einem vorstehend genannten Heteroarylrest ein über ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom verknüpfter 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, der

eine Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder ein über ein Kohlenstoffatom verknüpfter 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, zu verstehen ist,

und wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Ringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Iminostickstoffatom und ein benachbartes Kohlenstoffatom als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

ein an ein Stickstoffatom der vorstehend genannten 5-gliedrigen monocyclischen oder kondensierten Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-



- 8 -

C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

alle vorstehend genannten Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, tert.Butoxycarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-amino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-amino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)amino-carbonylgruppe, durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe oder eine Cyanogruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten oder heteroaromatischen Molekülteilen, durch einen der vorstehend genannten Substituenten und einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Hydroxy und Amino auch disubsti-

- 9 -

tuiert sein können, wobei zwei benachbarte Wasserstoffatome in einer Phenylgruppe oder einem in den vorstehend definierten Gruppen enthaltenen Phenylteil auch durch eine Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können, oder durch drei Substituenten ausgewählt aus Fluor-, Chlor- und Bromatomen und C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen auch trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und vorstehend genannte Phenylgruppen oder Phenylteile ihrerseits jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

in allen vorstehend genannten 4-bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und Alkoxygruppen, teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

- 10 -

zusätzlich eine in den vorstehend genannten Resten vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrugrestes vorliegen kann,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der:

$R_e$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_f$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_g$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der  $R_e$  bis  $R_g$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

zu verstehen ist, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

- 11 -

Desweiteren schließen die bei der Definition der vor- und nachstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein, sofern nichts anderes erwähnt wurde.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in ortho, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>6</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrestes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

- 12 -

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylamino-, 1-Naphthylamino- oder 2-Naphthylaminogruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonylamino-

eine Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Phenylcarbonyl-phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-phenylgruppe, die in den aromatischen Teilen jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine Heteroarylgruppe oder eine Heteroaryl-phenylgruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-phenylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einem Cyclopentylrest oder Cyclohexylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der

- 13 -

Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können,

eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte geradkettige C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Benzyloxy-, Aminomethyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Acetyl-amino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)amino-carbonyl-, 2,2,2-Trifluorethylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe, in denen zwei benachbarte Wasserstoffatome auch durch eine Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe,

durch einen Phenyl-C≡C- oder Phenyl-CH=CH- Rest, die im Phenylteil jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Dimethylamino-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

- 14 -

durch eine über ein Kohlenstoffatom oder im Fall der beiden erstgenannten Gruppen auch über ein Stickstoffatom gebundene Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Chinoxalinyll- oder Chinazolinyllgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb-, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

durch einen C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylrest oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können oder

wobei jeweils die beiden Wasserstoffatome der Methylen- gruppe in Position 3 eines 5-gliedrigen oder in Position 4 eines 6-gliedrigen Ringes durch eine n-Butylen-, n-Pentyl-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder

wobei die Methylen-Gruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen Ringes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alk-oxy-carbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonylaminophenylgruppe,

durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest, wobei

- 15 -

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-carbonyl-phenyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-aminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-aminocarbonyl-phenyl-, C<sub>4-6</sub>-Alkyl-carbonylamino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>4-6</sub>-alkyl-carbonylamino-phenyl-, Heteroarylcarbonylamino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroaryl-carbonylamino-phenyl-, Pyrrolidinocarbonyl-amino-phenyl-, Piperidinocarbonyl-amino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-pyrrolidino-carbonyl-amino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperidinocarbonyl-amino-phenyl-, Phenylaminocarbonylamino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylamino-phenyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylamino-phenylgruppe,

durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Phenyloxy-carbonyl- oder Heteroaryl-oxycarbonylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Benzylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal



- 16 -

durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenoxy- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe oder

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)phenylcarbonylamino-Gruppe

substituiert ist,

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem gegebenenfalls durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Aminomethyl-carbonylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylamino-Gruppe substituierten Phenylring kondensiert sein können,

oder eine Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung der Piperazinogruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Phenylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, und

R<sup>7</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine Nitro- oder Aminogruppe bedeuten,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch bis zu drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyridazinyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl-, [1,2,3]-Thiadia-

- 17 -

zol-4-yl-, Benzimidazol-2-yl-, Benzimidazol-5-yl-, oder Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl-gruppe zu verstehen ist und

alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Cyanogruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

oder/und ein an ein Stickstoffatom einer Heteroarylgruppe oder heteroaromatischen Molekülteils gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in ortho, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>6</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylphenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte geradkettige C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Phenylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-gruppe substituiert sein kann,

durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl- oder 1H-Benzimidazol-2-ylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyridazinyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl-, [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-, Benzimidazol-2-yl- oder Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl-gruppe substituiert ist, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Dimethylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituiert sein können,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine gegebenenfalls mit einer Phenylgruppe kondensierten Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

durch einen Phenyl-C≡C- Rest, der im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte 4-Piperidinygruppe,

durch eine in den terminalen Phenylteilen gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonyl-amino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-carbonyl-phenylgruppe oder

durch eine Heteroaryl-carbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroaryl-carbonylamino-phenylgruppe, wobei der Heteroarylteil ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl und [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl, wobei ein an ein Stickstoffatom eines heteroaromatischen Restes gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Kohlenstoffatom eines heteroaromatischen Restes gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

substituiert ist, und

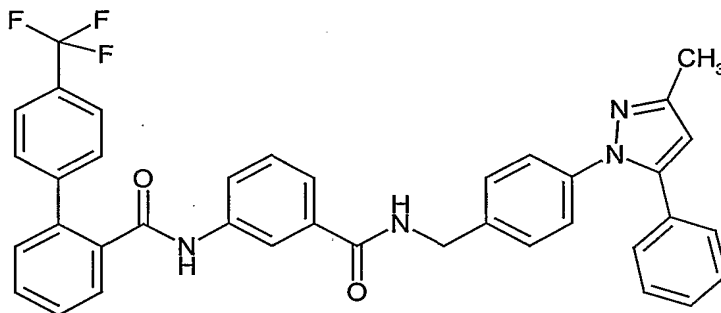
R<sup>7</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Cyano- oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

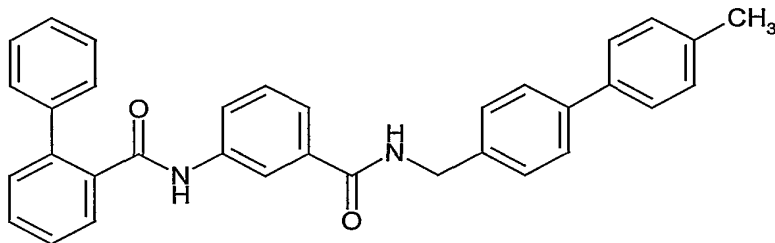
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

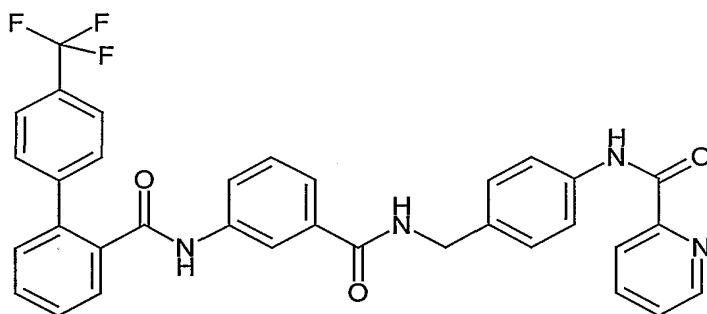


(b) N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

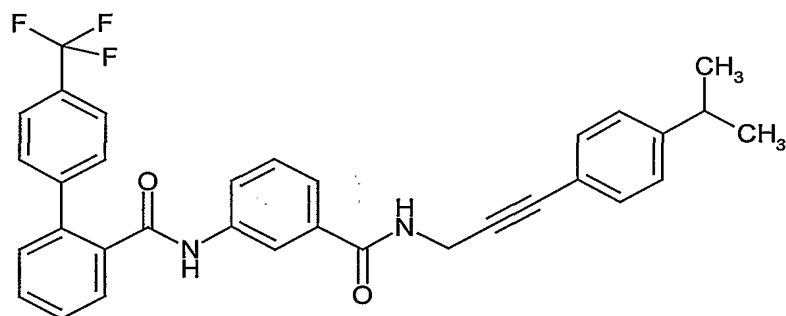


(c) N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,

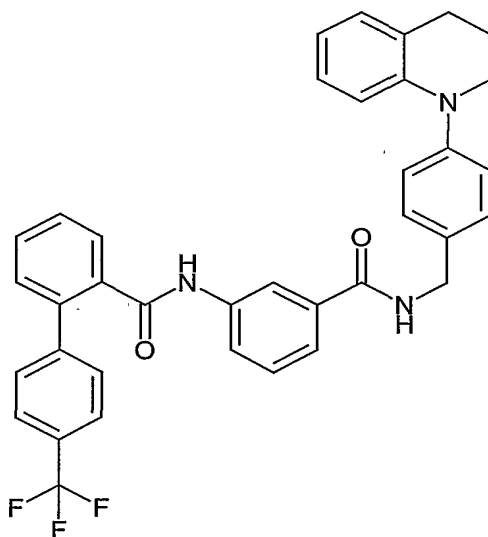
- 21 -



(d) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid und



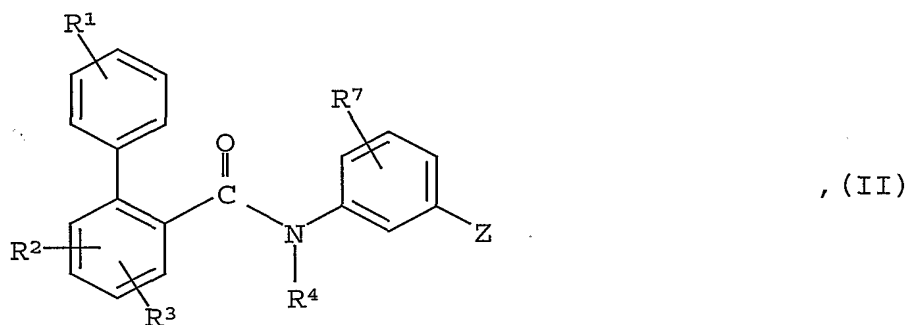
(e) N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid



sowie deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^1$  bis  $R^4$  und  $R^7$  wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

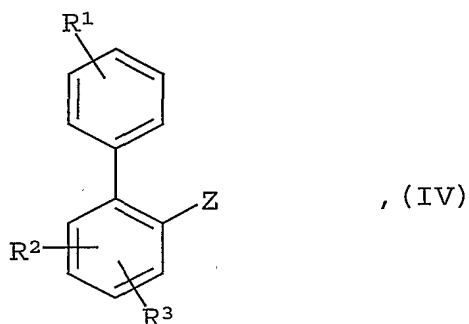
$R^5$  und  $R^6$  wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel III in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen

- 23 -

-10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels, z. B. Propanphosphonsäurecycloanhydrid oder 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU), oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

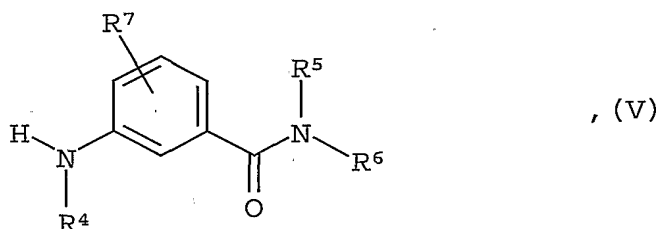


in der

R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel





in der  
 $R^4$  und  $R^7$  wie eingangs erwähnt definiert sind.

Die Umsetzung kann entsprechend den vorstehend bei Verfahren  
 (a) genannten Bedingungen erfolgen.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen  
 Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe ent-  
 hält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in  
 eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allge-  
 meinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-,  
 Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels  
 Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende  
 Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden  
 oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy-  
 gruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen  
 entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt  
 werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy-  
 oder Estergruppe enthält, so kann diese mittels Amidierung in  
 ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt  
 werden.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebe-  
 nenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie  
 Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorben-

zol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten

- 26 -

Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Amidierung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-py-

ridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert. Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primärenamins wie Methyamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Iso-

mere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

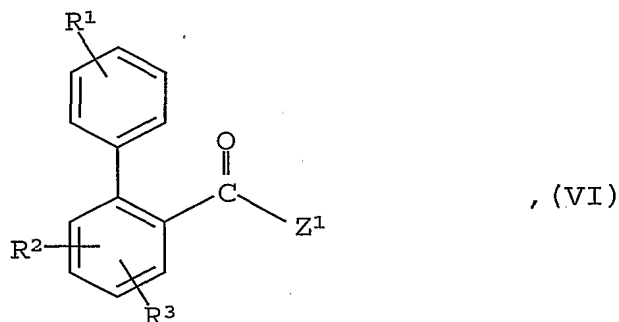
Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

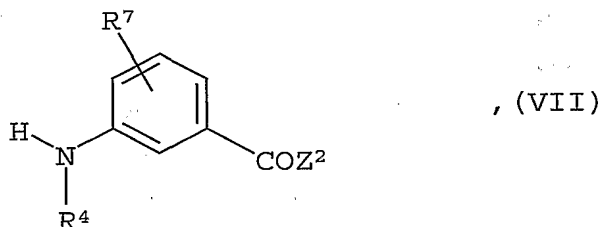
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$  bis  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^1$  eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

- 31 -



in der  $R^4$  bis  $R^7$  wie eingangs erwähnt definiert sind und  $Z^2$  ein Schutzgruppe für eine Carboxygruppe darstellt, und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Die Amine der allgemeinen Formel III, in denen  $R^6$  einen Heteroaryl-arylrest oder eine Heteroaryl-aryl- $C_{1-6}$ -alkylgruppe darstellt, können beispielsweise durch Aufbau des heteroaromatischen Ringes aus geeignet substituierten Aryl- oder Aryl- $C_{1-6}$ -alkyl-Edukten, etwa durch Kondensationsreaktionen mit geeigneten Dicarbonylverbindungen, hergestellt werden.

Die Biphenyl-2-carbonsäuren gemäß der allgemeinen Formel IV sind literaturbekannt oder lassen sich mittels literaturbekannter Verfahren aus entsprechenden Biphenyl-Edukten herstellen.

Die 3-Amino-benzoesäureamide gemäß der allgemeinen Formel VI sind ebenfalls literaturbekannt oder lassen sich in einfacher Weise aus gegebenenfalls substituierten 3-Aminobenzoesäuren durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminen herstellen.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:



- 32 -

Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierete Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400  $\mu\text{M}$  Phosphatidylcholin, 75  $\mu\text{M}$  Cardiolipin und 10  $\mu\text{M}$  [ $^{14}\text{C}$ ]-Triolein (68,8  $\mu\text{Ci/mg}$ ). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5  $\mu\text{M}$  Triolein und 15  $\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500  $\mu\text{l}$  einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [ $^3\text{H}$ ] und [ $^{14}\text{C}$ ] wurde durch Flüssigkeits-Szintillationsmessung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglyzerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test  $\text{IC}_{50}$ -Werte  $\leq 100\mu\text{M}$ .

Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B

(apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenkern, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterolsorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

#### Beispiel 1

- 34 -

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-  
3-(4'-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

a. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril

Eine Lösung aus 20.0 g (0.118 mol) 4-Cyanophenylhydrazin und 19.1 g (0.118 mol) Benzoylacetone in 600 ml Methanol wird mit 16.7 ml Triethylamin versetzt und zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan/Wasser verteilt und die vereinigten organischen Extrakte getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wird.

Ausbeute: 22.2 g (73% der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.9 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (259.31)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 260

b. 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin

22.2 g (0.086 mol) 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-benzonitril werden in 660 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von Raney-Nickel bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Methanol = 4:1 eluiert wird.

Ausbeute: 22 g (97 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (263.35)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 264

M<sup>+</sup> = 263

c. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureethylester

1.6 g (9.9 mmol) 3-Aminobenzoesäureethylester werden in 80 ml Tetrahydrofuran und 2.8 mol (20 mmol) Triethylamin vorgelegt, eine Lösung aus 2.3 g (9.9 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid wird zugegeben und 1 Stunde nachgerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester/Wasser verteilt, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft.

- 35 -

Ausbeute: 3.5 g (98 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

d. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure

3.5 g (9.7 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureethylester werden in 100 ml Methanol und 15 ml 2 molare Natronlauge 1 Stunde bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit 2 molarer Salzsäure angesäuert. Ausgefallenes Produkt wird abgesaugt.

Ausbeute: 3.2 g (99% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 19:1)

e. 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid

490 mg (1.5 mmol) 4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure werden in 5 ml Thionylchlorid unter Zusatz von 3 Tropfen Dimethylformamid 1 Stunde gerührt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 518 mg (100% der Theorie).

f. N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Ein Gemisch aus 518 mg (1.5 mmol) 3-(4'-Methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid, 390 mg (1.5 mmol) 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin und 0.7 ml (5 mmol) Triethylamin werden in 20 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol 0-4 % eluiert wird.

Ausbeute: 340 mg (40% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (576.70)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 577

(M-H)<sup>-</sup> = 575

(M+Na)<sup>+</sup> = 599

Beispiel 2

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-  
trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Trifluormethyl-bi-  
phenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-  
phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter  
Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 47 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>38</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (630.67)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 631

(M-H)<sup>-</sup> = 629

(M+Na)<sup>+</sup> = 653.

Beispiel 3

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(bi-  
phenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(biphenyl-2-carbonylami-  
no)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-  
phenylmethylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethyl-  
amin.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (562.67)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 563

(M-H)<sup>-</sup> = 561

(M+Na)<sup>+</sup> = 585

Beispiel 4

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-  
fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Fluorbiphenyl-2-  
carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(3-Methyl-5-phenyl-

- 37 -

pyrazol-1-yl)-phenylmethyamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 50:1)

$C_{37}H_{29}FN_4O_2$  (580.66)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 579$

$(M+Na)^+ = 603$

#### Beispiel 5

N-[4-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$  (607.64)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 608$

$(M-H)^- = 606$

$(M+Na)^+ = 630$

#### Beispiel 6

N-[4-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-Amino-N-methyl-N-phenyl-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin

Ausbeute: 35 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{35}H_{29}N_3O_3$  (539.64)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 540$

$(M-H)^- = 538$

$(M+Na)^+ = 562$

Beispiel 7.

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Eine Lösung aus 0.3 g (0.8 mmol) 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 0.1 g (0.8 mmol) 4-Phenyl-benzylamin und 0.5 ml (4.6 mmol) N-Methylmorpholin in 25 ml Dichlormethan wird bei -10°C mit 0.9 ml (1.6 mmol) Propanphosphonsäurecycloanhydrid (50 Gewichts-% in Essigester) versetzt und 2 Stunden unter Kühlung gerührt. Der Ansatz wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit einem Gradienten von 100%-Dichlormethan bis Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 20:77.5:2.5 eluiert wird.

Ausbeute: 0.2 g (47 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (550.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 549

Beispiel 8

N-(Pyridin-3-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-Picolylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 81 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (475.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 474

Beispiel 9

N-(2-Phenylethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 2-Phenylethylamin in

- 39 -

Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 60 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (488.51)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 487

#### Beispiel 10

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Benzoylamino-phenylmethyamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (525.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 524

#### Beispiel 11

N-(2-Acetylamino-ethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenylen-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-(2-Amino-ethyl)-acetamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 41 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (469.46)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 468

#### Beispiel 12

N-(4-Benzoylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid



- 40 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Benzoylamino-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (593.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 592

### Beispiel 13

N-Phenyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und Anilin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 59 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (460.46)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 459

(M+Na)<sup>+</sup> = 483

### Beispiel 14

N-Methyl-N-propyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und N-Methyl-propylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 44 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (440.47)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 439

Beispiel 15

N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und  $\beta$ -Alanin-ethylester in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 11 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{26}H_{23}F_3N_2O_4$  (484.48)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 483$

$(M+Na)^+ = 507$

Beispiel 16

N-tert.-Butoxycarbonylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Hydrazinoameisensäure-tert.butylester in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{26}H_{24}F_3N_3O_4$  (499.49)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 498$

Beispiel 17

N-Phenylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Phenylhydrazin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 8 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

- 42 -

 $C_{27}H_{20}F_3N_3O_2$  (475.47)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 474$  $(M+Na)^+ = 498$ Beispiel 18N-(N-tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-tri-fluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-tert.Butoxy-carbonyl-piperidin-4-yl-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 38 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{32}H_{34}F_3N_3O_4$  (581.64)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 580$  $(M+Na)^+ = 604$ Beispiel 19N-Phenylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{28}H_{21}F_3N_2O_2$  (474.49)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 473$  $(M+Na)^+ = 497$ Beispiel 20N-(Biphenyl-2-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

- 43 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 2-Phenyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 65 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{25}F_3N_2O_2$  (550.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 549$

$(M+Na)^+ = 573$

#### Beispiel 21

N-Propyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und Propylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 33 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{24}H_{21}F_3N_2O_2$  (426.44)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 425$

$(M+Na)^+ = 449$

#### Beispiel 22

N-Ethoxycarbonylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und Glycinethylesterhydrochlorid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 79 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{25}H_{21}F_3N_2O_4$  (470.45)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 469$

$(M+Na)^+ = 493$

Beispiel 23N-Dimethylamino-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N,N-Dimethylhydrazin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (427.43)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 426  
(M+H)<sup>+</sup> = 428  
(M+Na)<sup>+</sup> = 450

Beispiel 24N-Phenylmethyl-N-methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-Methyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 95 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (488.51)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 487  
(M+Na)<sup>+</sup> = 511

Beispiel 25N-[4-(Phenylmethyl)-phenyl]-3-(4-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und 3-Amino-N-(4-benzyl-phenyl)-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

- 45 -

Ausbeute: 83 % der Theorie,

R<sub>F</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (496.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 495

#### Beispiel 26

N-(Biphenyl-3-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-Phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.71 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (550.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 549

(M+Na)<sup>+</sup> = 573

#### Beispiel 27

N-[4-(1H-Imidazol-2-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(1H-Imidazol-2-yl)benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 96 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> x HCl (472.54/509.01)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 473

#### Beispiel 28

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

- 46 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Phenylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 88 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

$C_{33}H_{26}N_2O_2$  (482.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 481$

$(M+H)^+ = 483$

$(M+Na)^+ = 505$

#### Beispiel 29

N-(4'-Hydroxybiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(4-Hydroxyphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 6 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.88 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

$C_{33}H_{26}N_2O_3$  (498.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 497$

$(M+Cl)^- = 533/35$  (Chlorisotope)

#### Beispiel 30

N-(Piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-trifluoracetat

0.2 g (0.27 mmol) N-(N-tert.Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid werden in 30 ml Dichlormethan und 3 ml Trifluoressigsäure 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 0.2 g (98 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{27}H_{26}F_3N_3O_2 \times CF_3COOH$  (481.52/595.55)

- 47 -

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 482$

### Beispiel 31

N-[N-(N-Methyl-N-phenylaminocarbonyl)-piperidin-4-yl-methyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid  
Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid-trifluoracetat und N-Methyl-N-phenyl-carbamoylchlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 99 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.57 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{35}H_{33}F_3N_4O_3$  (614.67)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 613$

### Beispiel 32

N-[4-(3-Methyl-5-tert.butyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-(5-tert.-Butyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 53 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

$C_{36}H_{33}F_3N_4O_2$  (610.69)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 609$

$(M+H)^+ = 611$

$(M+Na)^+ = 633$

### Beispiel 33

N-Methyl-N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid und N-Methyl-N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-



- 48 -

yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol= 9:1)

C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (590.73)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 589

(M+H)<sup>+</sup> = 591

#### Beispiel 34

N-(Pyridin-3-yl-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

3.2 mg (10 µmol) 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure werden in 0.4 ml Dimethylformamid vorgelegt und nach Zugabe von 1.6 mg (15 µmol) 3-Picolylamin, 3.9 mg (12 µmol) O-(Benzo-triazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TBTU) und 7 mg (50 µmol) N-Ethyl-diisopropylamin 12 Stunden gerührt. Die Lösung wird eingedampft.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (407.47)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 408

#### Beispiel 35

N-Phenyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, Anilin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (392.46)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 415

#### Beispiel 36

N-tert. Butyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, tert. Butylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.4 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (372.47)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 395

Beispiel 37N-Hydroxyethyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-Aminoethanol, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (360.41)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 383

Beispiel 38N-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, N,N-Dimethylethylendiamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (387.48)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 388

M<sup>+</sup> = 387

Beispiel 39N-(2-Carboxy-ethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-natriumsalz

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, β-Alanin, TBTU, Natronlauge und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

- 50 -

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{23}H_{19}NaN_2O_4$  (410.41), freie Säure  $C_{23}H_{20}N_2O_4$  (388.42)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 387$

#### Beispiel 40

N-(4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluor-  
methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-[1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 18 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{30}H_{21}F_3N_4O_2S$  (558.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 557$

$(M+H)^+ = 559$

$(M+Na)^+ = 581$

#### Beispiel 41

N-(4-Phenylaminosulfonyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Aminomethyl-N-phenylbenzolsulfonamid in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 73 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{26}F_3N_3O_4S$  (629.66)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 628$

$(M+H)^+ = 630$

$(M+Na)^+ = 652$

#### Beispiel 42

- 51 -

N-(4-Piperidin-1-yl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoic acid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoic acid and 4-Piperidin-1-yl-benzylamine in Dichloromethane under Zusatz von Propanphosphonic acid-cycloanhydride and N-Methylmorpholine.

Yield: 47 % of the theory

$R_f$ -Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichloromethane/Ethanol= 9:1)

$C_{33}H_{30}F_3N_3O_2$  (557.61)

Mass spectrum:  $(M-H)^- = 556$

$(M+Na)^+ = 580$

#### Beispiel 43

N-(4-Phenylsulfonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoic acid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoic acid and 4-Phenylsulfonylamino-benzylamine in Dichloromethane under Zusatz von Propanphosphonic acid-cycloanhydride and N-Methylmorpholine.

Yield: 57 % of the theory

$R_f$ -Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichloromethane/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{26}F_3N_3O_4S$  (629.66)

Mass spectrum:  $(M-H)^- = 628$

$(M+H)^+ = 630$

$(M+Na)^+ = 652$

#### Beispiel 44

N-[4-(2-Methyl-pyrrol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoic acid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoic acid and 4-(2-Methyl-pyrrol-1-yl)-benzylamine in Dichloromethane under Zusatz von Propanphosphonic acid-cycloanhydride and N-Methylmorpholine.

Yield: 22 % of the theory

$R_f$ -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichloromethane/Ethanol= 9:1)

- 52 -

 $C_{33}H_{26}F_3N_3O_2$  (553.58)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 552$  $(M+H)^+ = 554$  $(M+Na)^+ = 576$ Beispiel 45N-(2'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(2-Methylphenyl)benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 21 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{35}H_{27}F_3N_2O_2$  (564.60)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 563$  $(M+Na)^+ = 587$ Beispiel 46N-(4-tert. Butyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-tert. Butyl-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 53 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{32}H_{29}F_3N_2O_2$  (530.59)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 529$  $(M+Na)^+ = 553$ Beispiel 47N-(4-Isopropyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

- 53 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Isopropylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{31}H_{27}F_3N_2O_2$  (516.56)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 515$

$(M+Na)^+ = 539$

#### Beispiel 48

N-(4-Brom-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Brombenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 51 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{28}H_{20}BrF_3N_2O_2$  (553.38)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 551/53$  (Bromisotope)

$(M+Na)^+ = 575/77$  (Bromisotope)

#### Beispiel 49

N-(4-Trifluormethyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Trifluormethylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 48 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.63 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{29}H_{20}F_6N_2O_2$  (542.48)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 541$

$(M+Na)^+ = 565$

Beispiel 50

N-(4-Acetylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Acetylaminobenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 38 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (531.53)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 554

Beispiel 51

N-(1H-Benzimidazol-2-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbi-phenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 2-(Aminomethyl)-benzimidazol in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 19 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (514.51)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 513

(M+H)<sup>+</sup> = 515

Beispiel 52

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(4'-Methylphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 21 % der Theorie

- 55 -

$R_f$ -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{35}H_{27}F_3N_2O_2$  (564.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 563$

$(M+Na)^+ = 587$

#### Beispiel 53

N-(4-Methyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-Methylbenzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 82 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{29}H_{23}F_3N_2O_2$  (488.51)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 487$

$(M+Na)^+ = 511$

#### Beispiel 54

N-(Biphenyl-4-methyl)-2-methyl-5-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus Biphenyl-2-carbonsäurechlorid und N-(Biphenyl-4-methyl)-2-methyl-5-amino-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran und Triethylamin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.74 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$  (496.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 495$

$(M+Na)^+ = 519$

#### Beispiel 55

N-(Biphenyl-4-methyl)-4-methyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid



- 56 -

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-4-methyl-benzoesäure und Biphenyl-4-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 30 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$  (496.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 495$

#### Beispiel 56

N-(Naphthalin-2-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und Naphthalin-2-yl-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 50 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.73 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{32}H_{23}F_3N_2O_2$  (524.54)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 523$

$(M+H)^+ = 525$

$(M+Na)^+ = 547$

#### Beispiel 57

N-[4-(N-Methyl-N-cyclohexyl-aminocarbonyl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(N-Methyl-N-cyclohexyl-aminocarbonyl)-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 72 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.61 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{35}H_{35}N_3O_3$  (545.68)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 544$

$(M+Na)^+ = 568$

Beispiel 58

N-[4-(N-Methyl-N-phenylcarbonyl-amino)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(N-Methyl-N-phenylcarbonyl-amino)-phenylmethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 37 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.59 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (539.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 538

(M+H)<sup>+</sup> = 540

(M+Na)<sup>+</sup> = 562

Beispiel 59

N-(4-Brom-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-Brom-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (485.38)

Massenspektrum: (M+ Na)<sup>+</sup> = 507/509 (Bromisotope)

Beispiel 60

N-(1H-Benzimidazol-5-ylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und (1H-Benzimidazol-5-yl)-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 93 % der Theorie

- 58 -

$R_f$ -Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{29}H_{21}F_3N_4O_2$  (514.51)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 513$

$(M+Na)^+ = 537$

#### Beispiel 61

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(4-Methylphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 47 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$  (496.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 495$

$(M+Na)^+ = 519$

#### Beispiel 62

N-(2'-tert.Butoxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(2-tert.Butoxyphenyl)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.81 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{39}H_{33}F_3N_2O_4$  (650.70)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 649$

$(M+Na)^+ = 673$

#### Beispiel 63

N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

- 59 -

Hergestellt analog Beispiel 30 aus N-(2'-tert.Butoxycarbonyl-biphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

Ausbeute: 95 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (594.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 593

#### Beispiel 64

N-(4-Aminophenyl)methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-Amino-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid und anschließende Behandlung mit verdünnter HCl.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9.5:0.5)

C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> x HCl (489.50/525.96)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 488

(M+Na)<sup>+</sup> = 512

(M+Cl)<sup>-</sup> = 524/26 (Chlorisotope)

#### Beispiel 65

N-[4-(N-Methyl-N-cyclohexylcarbonyl-amino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 4-(N-Methyl-N-cyclohexylcarbonyl-amino)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 49 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (613.68)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 612

- 60 -

Beispiel 66

N-(1-Phenyl-piperidin-4-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und (1-Phenyl-piperidin-4-yl)-methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 50 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (557.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 556

(M+Na)<sup>+</sup> = 580

Beispiel 67

N-[3-Methyl-4-(phenylcarbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-Methyl-4-(phenylcarbonylamino)-benzylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 89 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (607.63)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 606

Beispiel 68

N-(4-Cyclohexylcarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Cyclohexancarbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 6 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.87 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

- 61 -

 $C_{35}H_{32}F_3N_3O_3$  (599.65)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 598$ Beispiel 69N-(4-tert.Butoxycarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pivalinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1) $C_{33}H_{30}F_3N_3O_3$  (573.62)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 572$ Beispiel 70N-(Naphthalin-1-yl-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 1-Aminomethyl-naphthalin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 53 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1) $C_{32}H_{23}F_3N_2O_2$  (524.54)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 523$  $(M+Na)^+ = 547$ Beispiel 71N-(3-Phenyl-prop-2-in-ylamino)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-Phenyl-prop-2-in-ylamin

- 62 -

in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-  
anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 54 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{30}H_{21}F_3N_2O_2$  (498.51)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 497$

$(M+Na)^+ = 521$

#### Beispiel 72

N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-  
carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphen-  
yl-2-carbonylamino)-benzoesäure und N-Methyl-4-phenylbenzyl-  
amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäure-  
cycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{35}H_{27}F_3N_2O_2$  (564.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 563$

#### Beispiel 73

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(6-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-  
benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 6-Methyl-biphenyl-2-  
carbonsäure und N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-benzoesäureamid  
in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecyclo-  
anhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 19 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{34}H_{28}N_2O_2$  (496.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 495$

$(M+Na)^+ = 519$

#### Beispiel 74

N-[4-(Pyridin-3-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Nicotinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 39 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (594.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 593

#### Beispiel 75.

N-(4-Butylcarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Valeriansäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (573.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 572

(M+Na)<sup>+</sup> = 596

#### Beispiel 76

N-(4-Dimethylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-Dimethylamino-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (449.55)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 448

(M+Na)<sup>+</sup> = 472



Beispiel 77

N-[4-(Pyridin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Isonicotinsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 4:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (594.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 593

(M+H)<sup>+</sup> = 595

Beispiel 78

N-(2'-Methylaminocarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Methylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 7 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C<sub>36</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (607.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 606

(M+Na)<sup>+</sup> = 630

Beispiel 79

N-[4-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pyrrolidin-1-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

- 65 -

Ausbeute: 81 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (586.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 585

#### Beispiel 80

N-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (504.63)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 503

(M+H)<sup>+</sup> = 505

(M+Na)<sup>+</sup> = 527

#### Beispiel 81

N-(4-Phenylcarboxylamino-phenylmethyl)-3-(6-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 6-Methyl-biphenyl-2-carbonsäurechlorid und N-(4-Phenylcarboxylamino-phenylmethyl)-3-amino-benzoesäureamid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 85 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (539.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 538

(M+Na)<sup>+</sup> = 562

#### Beispiel 82

N-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

- 66 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(Pyrrolidin-1-yl)-phenylmethylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{31}H_{29}N_3O_2$  (475.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 474$

$(M+H)^+ = 476$

$(M+Na)^+ = 498$

#### Beispiel 83

N-[4-(2-Methyl-phenylcarbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und 2-Tolylsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 71 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$  (607.63)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 606$

$(M+Na)^+ = 630$

#### Beispiel 84

N-[4-(4-Methyl-phenylcarbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und 4-Tolylsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 95 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

$C_{36}H_{28}F_3N_3O_3$  (607.63)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 606$

$(M+Na)^+ = 630$

Beispiel 85

N-(2'-Dimethylaminocarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Dimethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (621.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 620

(M+Na)<sup>+</sup> = 644

Beispiel 86

N-(2'-Pyrrolidin-1-yl-carbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pyrrolidin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 92 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C<sub>39</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (647.70)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 646

(M+Na)<sup>+</sup> = 670

Beispiel 87

N-[2'(2,2,2-Trifluorethyl-aminocarbonyl)-biphenyl-4-methyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(2'-Hydroxycarbonylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und 2,2,2-Trifluorethylamin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

- 68 -

Ausbeute: 18 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 95:5)

C<sub>37</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (675.63)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 674

(M+Na)<sup>+</sup> = 698

#### Beispiel 88

N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid  
Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Aminophenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pyridin-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 74 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (594.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 593

(M+H)<sup>+</sup> = 595

(M+Na)<sup>+</sup> = 617

#### Beispiel 89

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-2-methyl-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-amino-2-methyl-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.79 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (510.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 509

(M+Na)<sup>+</sup> = 533

#### Beispiel 90

- 69 -

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-5-nitro-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-5-nitro-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 55 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.88 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (527.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 526

(M+Na)<sup>+</sup> = 550

Beispiel 91

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-5-methyl-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-5-methyl-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 5 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (496.61)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 495

(M+Na)<sup>+</sup> = 519

Beispiel 92

N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-4-fluor-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-3-amino-4-fluor-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 100 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan)

C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (500.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 499

(M+Na)<sup>+</sup> = 523

Beispiel 93

N-(Biphenyl-4-methyl)-5-amino-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

60 mg (0.11 mmol) N-(Biphenyl-4-methyl)-5-nitro-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid werden in 20 ml Methanol und 10 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 16 mg Palladium auf Aktivkohle (20 %ig) 3 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

Ausbeute: 56 mg (100 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (497.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 496

(M+H)<sup>+</sup> = 498

(M+Na)<sup>+</sup> = 520

Beispiel 94

N-(Biphenyl-4-methyl)-5-(biphenyl-2-carbonylamino)-2-fluor-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-5-amino-2-fluor-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 64 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (500.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 499

(M+Na)<sup>+</sup> = 523

Beispiel 95

N-[4-(Pyrazin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

- 71 -

und Pyrazin-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 22 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.95 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 8:2)

C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (595.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 594

(M+Na)<sup>+</sup> = 618

#### Beispiel 96

N-[4-(Pyrimidin-4-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pyrimidin-4-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 29 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:7)

C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (595.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 594

(M+Na)<sup>+</sup> = 618

#### Beispiel 97

N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(6-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid und 6-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Dimethylformamid unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (576.70)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 575

(M+H)<sup>+</sup> = 577

(M+Na)<sup>+</sup> = 599



Beispiel 98

N-[3-(4-Methylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-(4-Methylphenyl)-prop-2-in-yl-amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 24 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (512.53)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 511

(M+Na)<sup>+</sup> = 535

Beispiel 99

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl-amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (540.59)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 539

(M+Na)<sup>+</sup> = 563

Beispiel 100

N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-5-(biphenyl-2-carbonylamino)-2-methyl-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(Biphenyl-4-methyl)-N-methyl-5-amino-2-methyl-benzoesäureamid und Biphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 72 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

- 73 -

 $C_{35}H_{30}N_2O_2$  (510.64)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 509$  $(M+Na)^+ = 533$ Beispiel 101

N-(4-Phenylamino-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-Phenylamino-benzylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 57 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

 $C_{33}H_{27}N_3O_2$  (497.60)Massenspektrum:  $(M+Na)^+ = 520$  $M^+ = 497$ Beispiel 102

N-(4-Morpholin-4-yl-phenylmethyl)-3-(biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure und 4-(Morpholin-4-yl)-benzylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 27 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

 $C_{31}H_{29}N_3O_3$  (491.59)Massenspektrum:  $(M+Na)^+ = 514$  $(M-H)^- = 490$  $M^+ = 491$ Beispiel 103

N-[4-(5-Methylpyrazin-2-yl-carboxylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

- 74 -

und 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 32 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.14 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)

$C_{34}H_{26}F_3N_5O_3$  (609.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 608$

#### Beispiel 104

N-[4-(1H-Pyrrol-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und Pyrrol-2-carbonsäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 14 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.32 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)

$C_{33}H_{25}F_3N_4O_3$  (582.58)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 581$

#### Beispiel 105

N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure und 3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl-amin in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 41 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{32}H_{28}N_2O_2$  (472.59)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 471$

$(M+Na)^+ = 495$

#### Beispiel 106

- 75 -

N-[4-(N-Methylpyrrol-2-yl)-carbonylamino-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und N-Methylpyrrol-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 58 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:3)

C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (596.61)

Massenspektrum: (M+Na)<sup>+</sup> = 619  
M<sup>+</sup> = 596

#### Beispiel 107

N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-fluorbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Fluorbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 74 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (514.60)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 513  
(M+Na)<sup>+</sup> = 537

#### Beispiel 108

N-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäurechlorid und 4-(4-Trifluormethylphenyl)-benzylamin in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 46 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (550.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 549

Beispiel 109

N-(4'-Fluorbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(4-Fluorphenyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 89 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (500.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 499

(M+Na)<sup>+</sup> = 523

Beispiel 110

N-[4-(Pyridin-4-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(Pyridin-4-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (551.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 550

Beispiel 111

N-(4'-Chlorbiphenyl-4-methyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(4-Chlorphenyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 75 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (585.03)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 583/585 (Chlorisotope)

Beispiel 112

N-[3-(4-Isopropylphenyl)propyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Herstellung analog Beispiel 93 aus N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid und Palladium auf Aktivkohle in Ethanol.

Ausbeute: 99 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (544.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 543

(M+Na)<sup>+</sup> = 567

Beispiel 113

N-{4-[N-Methyl-N-(3-methylphenyl)amino]-phenylmethyl}-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-{4-[N-Methyl-N-(3'-methylphenyl)amino]-phenylmethyl}-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 32 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

C<sub>36</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (593.65)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 592

(M+Na)<sup>+</sup> = 616

Beispiel 114

N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-fluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Fluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 82 % der Theorie

- 78 -

$R_f$ -Wert: 0.80 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{30}FN_3O_2$  (555.65)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 554$

$(M+Na)^+ = 578$

#### Beispiel 115

N-[4-(3,5-Dimethyl-4-propyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(3,5-Dimethyl-4-propyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 66 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{36}H_{33}F_3N_4O_2$  (610.68)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 609$

$(M+H)^+ = 611$

$(M+Na)^+ = 633$

#### Beispiel 116

N-[4-(Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl) phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 35 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.65 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

$C_{35}H_{25}F_3N_4O_2$  (590.60)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 589$

$(M+H)^+ = 591$

$(M+Na)^+ = 613$

#### Beispiel 117

N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 60 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (605.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 604

(M+Na)<sup>+</sup> = 628

#### Beispiel 118

N-[4-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 7 aus 4-(1-Methylbenzimidazol-2-yl)-benzylamin und 3-(4'-Trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure in Dichlormethan unter Zusatz von Propanphosphonsäurecycloanhydrid und N-Methylmorpholin.

Ausbeute: 31 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>36</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (604.63)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 603

(M+H)<sup>+</sup> = 605

(M+Na)<sup>+</sup> = 627

#### Beispiel 119

N-(4-Phenylcarbonylphenyl)-3-(4'-methylbiphenylcarbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus N-(4-Phenylcarbonylphenyl)-3-amino-benzoesäureamid und 4'-Methylbiphenyl-2-carbonsäurechlorid in Tetrahydrofuran unter Zusatz von Triethylamin.

Ausbeute: 90 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (510.59)



- 80 -

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 509$   
 $(M+H)^+ = 511$   
 $(M+Na)^+ = 533$

#### Beispiel 120

N-(4-Phenylaminocarbonylamino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

500 mg (0.95 mMol) N-(4-Amino-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid-hydrochlorid, 0.1 ml (1.05 mMol) Phenylisocyanat und 0.3 ml (2.3 mMol) Triethylamin werden in 20 ml Tetrahydrofuran 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Essigester gelöst und mit 2 molarer Salzsäure und 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Ethanol (1-3 %) eluiert wird.

Ausbeute: 97 mg (17 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

$C_{35}H_{27}F_3N_4O_3$  (608.62)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 607$   
 $(M+Na)^+ = 631$

#### Beispiel 121

N-(Ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, Glycylglycinethylester, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 79 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.49 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

$C_{27}H_{24}F_3N_3O_5$  (527.50)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 526$   
 $(M+H)^+ = 528$   
 $(M+Na)^+ = 550$

Beispiel 122N-(Biphenyl-4-methyl)-3-(9-oxofluoren-4-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-Amino-N-(biphenyl-4-methyl)-benzoesäureamid, 9-Oxofluoren-4-carbonsäure, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 33 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 95:5)

C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (508.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 507

(M+Na)<sup>+</sup> = 531

Beispiel 123N-(2-Methyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-Methylbenzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 82 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (488.51)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 487

(M+H)<sup>+</sup> = 489

(M+Na)<sup>+</sup> = 511

Beispiel 124N-[4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(6-Methylpyridazin-3-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 36 % der Theorie

- 82 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0.7 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (566.58)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 565

(M+H)<sup>+</sup> = 567

#### Beispiel 125

N-(2-Difluormethoxy-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-Difluormethoxybenzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 80 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.69 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol= 19:1)

C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (540.49)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 539

(M+H)<sup>+</sup> = 541

(M+Na)<sup>+</sup> = 563

#### Beispiel 126

N-Cyclohexylmethyl-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, Aminomethylcyclohexan, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 87 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (480.53)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 479

(M+H)<sup>+</sup> = 481

(M+Na)<sup>+</sup> = 503

#### Beispiel 127

N-(9-Fluorenyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

- 83 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 9-Amino-9H-fluoren-hydrochlorid, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 96 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{34}H_{23}F_3N_2O_2$  (548.57)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 547$

$(M+H)^+ = 549$

$(M+Na)^+ = 571$

#### Beispiel 128

N-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxyl-amino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, Beta-Alaninamid, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 61 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$C_{24}H_{20}F_3N_3O_3$  (455.44)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 454$

$(M+H)^+ = 456$

#### Beispiel 129

N-(1-Aminocarbonyl-2-phenyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, D,L-Phenylalaninamid, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 73 % der Theorie

$R_f$ -Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

$C_{30}H_{24}F_3N_3O_3$  (531.53)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 530$

$(M+H)^+ = 532$

Beispiel 130

N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 4-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 90 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.77 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (600.64)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 599

(M+H)<sup>+</sup> = 601

(M+Na)<sup>+</sup> = 623

Beispiel 131

N-(1-Phenylmethylaminocarbonyl-ethyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 2-Amino-N-benzyl-propionamid, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 73 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.74 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (545.56)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 544

Beispiel 132

N-(Aminocarbonylmethylaminocarbonylmethyl)-3-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, H-Gly-Gly-NH<sub>2</sub> (Glycylglycinamid), TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

- 85 -

 $C_{25}H_{21}F_3N_4O_4$  (498.46)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 497$  $(M+H)^+ = 499$ Beispiel 133

N-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäuramid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-ylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 72 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1) $C_{31}H_{25}F_3N_2O_2$  (514.55)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 513$  $(M+H)^+ = 515$ Beispiel 134

N-(4-tert.Butoxycarbonylaminomethyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 89 % der Theorie

 $R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1) $C_{34}H_{32}F_3N_3O_4$  (603.64)Massenspektrum:  $(M-H)^- = 602$  $(M+Na)^+ = 626$ Beispiel 135

N-(3-tert.-Butoxycarbonylamino-propyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

- 86 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 3-tert.-Butoxycarbonylamino-propylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 71 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (541.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 540

(M+H)<sup>+</sup> = 542

### Beispiel 136

N-(3-Dimethylamino-propyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, N,N-Dimethyl-1,3-propan-diamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 26 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (469.51)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 468

(M+H)<sup>+</sup> = 470

### Beispiel 137

N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäure, 4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 20 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (605.66)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 604

(M+HCOO)<sup>-</sup> = 650

(M+H)<sup>+</sup> = 606

Beispiel 138

N-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl-carbonyl)-phenyl]-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellts analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 8 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (560.57)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 559

(M+H)<sup>+</sup> = 561

(M+Na)<sup>+</sup> = 583

Beispiel 139

N-{3-[5-Dimethylaminomethylcarbonylamino-1,3-dihydro-isoindol-2-carbonyl]-phenyl}-4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonsäureamid

Hergestellts analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, N-(2,3-Dihydro-1H-isoindol-5-yl)-2-dimethylamino-acetamid, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 87 % der Theorie

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (586.62)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 585

(M+H)<sup>+</sup> = 587

Beispiel 140

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid im Verhältnis 1:1



- 88 -

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, einem 1:1-Gemisch aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-n-butylamin und C-Cyclopropyl-C-(4-methoxy-phenyl)-methylamin im Verhältnis 1:1, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 18 % der Theorie

R<sub>F</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:2)

N-[Cyclopropyl-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (544.58)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 545

N-[1-(4-Methoxy-phenyl)-butyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (546.59)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 547

#### Beispiel 141

N-[1-(4-Brom-phenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 1-(4-Bromphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (499.41)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 497/499 (Bromisotope)

#### Beispiel 142

N-[1-(4-Chlor-phenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 1-(4-Chlorphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (454.96)

Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 453

Beispiel 143

N-[1-(2-naphtyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 1-(2-Naphtyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyl-diisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{32}H_{26}N_2O_2$  (470.57)

Massenspektrum:  $(M+Na)^+ = 469$

Beispiel 144

N-{2-[4-(4-Hydroxyphenyl)phenyl]ethyl}-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-(4'-Hydroxybiphenyl-4-yl)ethylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{34}H_{28}N_2O_3$  (512.61)

Massenspektrum:  $(M-H)^- = 511$

Beispiel 145

N-[2-(4-Benzoyloxyphenyl)ethyl]-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 2-(4-Benzoyloxyphenyl)ethylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

$C_{35}H_{30}N_2O_3$  (526.63)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 527$

Beispiel 146

N-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

Hergestellt analog Beispiel 34 aus 3-(Biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäure, 3,4-(Methylenedioxy)-benzylamin, TBTU und N-Ethyldiisopropylamin in Dimethylformamid.

- 90 -

 $C_{28}H_{22}N_2O_4$  (450.49)Massenspektrum: (M-H)<sup>-</sup> = 449

Auf analoge Weise und nach literaturbekannten Wegen können die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

(1) N-(3,4-Dimethoxy-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(2) N-[3-(4-Biphenylyl)-prop-2-enyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(3) N-(4-Aminomethyl-phenylmethyl)-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(4) N-[4-(1,4-Dioxa-spiro[4,5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(5) N-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(6) N-[4-(4-Oxocyclohexyl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(7) N-[4-(5-Dimethylaminopyridin-2-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(8) N-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(9) N-[3-(4-Biphenylyl)-prop-2-inyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

(10) N-[3-(4-tert.-Butylphenyl)-prop-2-inyl]-3-(4'-trifluor-methylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid

- 91 -

(11) N-[3-(4-tert.-Butylphenyl)-propyl]-3-(4'-trifluormethyl-biphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

(12) N-[3-(4-Biphenylyl)-propyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carboxylamino)-benzoesäureamid

#### Beispiel 147

##### Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

###### Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

###### Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

#### Beispiel 148

##### Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

###### Zusammensetzung:

- 92 -

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

#### Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Hornden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

#### Beispiel 149

##### Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

#### Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg

- 93 -

Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorge-mischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

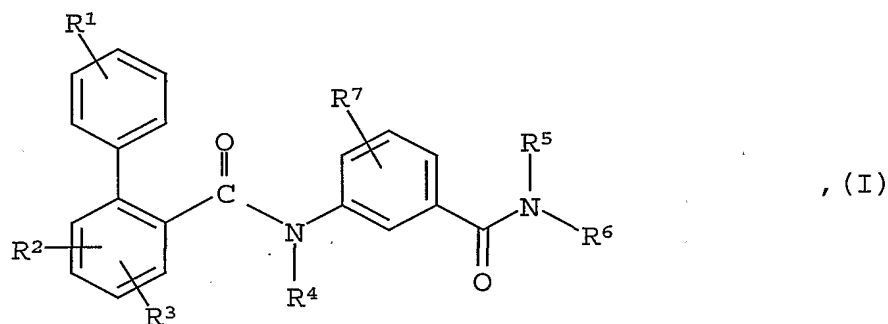
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblong-förmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

## 1. Biphenylcarbonsäureamide der allgemeinen Formel



in der

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

wobei  $R^1$  und  $R^2$  in ortho,ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe darstellen können,

$R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

$R^5$  ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe und

$R^6$  eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe,

eine Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino- oder Di-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe,

- 95 -

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine Arylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylamino-, Heteroarylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroarylamino-, C<sub>1-7</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-7</sub>-alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Heteroarylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-(C<sub>1-8</sub>-alkoxy)-carbonylaminogruppe,

einen Aryl-, Aryl-carbonyl-aryl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-aryl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-arylrest,

einen Heteroarylrest,

einen durch einen Heteroarylrest substituierten Arylrest,

einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-arylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder



- 96 -

die beiden Wasserstoffatome der Methylen-Gruppe in 3-Stellung einer Cyclopentyl-Gruppe oder in 3- oder 4-Stellung einer Cyclohexyl- oder Cycloheptyl-Gruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxy-Gruppe ersetzt sein können oder

in einem 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können,

einen Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylrest,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch einen C<sub>3-5</sub>-Cycloalkylrest oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte geradkettige C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

durch einen Aryl-C≡C-, Heteroaryl-C≡C-, Aryl-CH=CH- oder Heteroaryl-CH=CH- Rest,

durch einen Arylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome mit einem Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Heteroarylrest, der über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder, im Fall eines 5-gliedrigen Heteroarylrestes, auch über ein Iminostickstoffatom und ein benachbartes Kohlenstoffatom mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert ist,

durch einen Arylrest, der

durch einen Aryl- oder Heteroarylrest,

- 97 -

durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können oder

wobei jeweils die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in Position 3 eines 5-gliedrigen oder in Position 3 oder 4 eines 6- oder 7-gliedrigen Ringes durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein können oder

wobei jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Ringes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Phenylaminosulfonyl- oder Phenylsulfonylaminogruppe

substituiert ist,

durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung eines 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-,

- 98 -

Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-aryl-, Phenylaminocarbonyl-aryl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine Heteroarylcarbonylamino-aryl-, Heteroarylamino-carbonyl-aryl-, Heteroarylcarbonyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-aryl- oder Heteroaryl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>4-7</sub>-Alkyl-carbonyl-amino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>4-7</sub>-alkyl-carbonyl-amino-arylgruppe,

durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-carbonylamino-arylgruppe,

durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-aminocarbonyl-aryl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-aminocarbonyl-arylgruppe,

durch eine Cycloalkylenimino-carbonylamino-aryl- oder Cycloalkylenimino-carbonyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-arylgruppe, in denen der Cycloalkyleniminoteil jeweils 4- bis 7-gliedrig ist,

durch eine Aryl-aminocarbonylamino-arylgruppe, in der ein oder beide Amino-Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können,

durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyloxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl-, Heteroaryloxy-carbonyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonyl- oder Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonylgruppe oder

durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-



- 100 -

eine Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom,

eine Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält oder

ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zwei Stickstoffatome enthält,

oder ein über ein Kohlenstoffatom verknüpfter 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, zu verstehen ist,

und wobei an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen heteroaromatischen Ringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Iminostickstoffatom und ein benachbartes Kohlenstoffatom als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen hetero-aromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

ein an ein Stickstoffatom der vorstehend genannten 5-gliedrigen monocyclischen oder kondensierten Heteroarylreste gebundenes Wasserstoffatom durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

alle vorstehend genannten Phenyl-, Aryl- und Heteroarylreste sowie aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe

- 101 -

oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-5</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Trifluormethyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, tert.Butoxycarbonylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-amino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-amino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-benzoylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-amino-carbonyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)amino-carbonylgruppe, durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe oder eine Cyano-Gruppe monosubstituiert oder, mit Ausnahme von mehr als zwei Heteroatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylresten oder heteroaromatischen Molekülteilen, durch einen der vorstehend genannten Substituenten und einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, Trifluormethyl, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy, Hydroxy und Amino auch disubstituiert sein können, wobei zwei benachbarte Wasserstoffatome in einer Phenylgruppe oder einem in den vorstehend definierten Gruppen enthaltenen Phenylteil auch durch eine Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können, oder durch drei Substituenten ausgewählt aus Fluor-, Chlor- und Bromatomen und C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen auch trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und vorstehend genannte Phenylgruppen oder Phenylteile ihrerseits jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

- 102 -

in allen vorstehend genannten 4-bis 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppen der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

die Wasserstoffatome in den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und Alkoxygruppen, teilweise oder ganz durch Fluoratom ersetzt sein können und

zusätzlich eine in den vorstehend genannten Resten vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und somit in Form eines Prodrugrestes vorliegen kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

- 103 -

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in ortho, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>6</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminogruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkylaminogruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung des Cyclohexylrests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylamino-, 1-Naphthylamino- oder 2-Naphthylaminogruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino- oder C<sub>1-8</sub>-Alkoxy-carbonylaminogruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Phenyl-carbonyl-phenyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylphenylgruppe, die in den aromatischen Teilen jeweils



- 104 -

durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch eine geradkettige oder verzweigte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-, Amino-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-, Di- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Benzoylamino-, Acetyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylamino-carbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

eine Heteroarylgruppe oder eine Heteroaryl-phenylgruppe,

eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-phenylgruppe, wobei

jeweils die Methylengruppe in 4-Stellung der Cyclohexylgruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-, Phenyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl-aminocarbonyl-, Di- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann oder

die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe in 3-Stellung einer Cyclopentylgruppe oder in 4-Stellung einer Cyclohexylgruppe durch eine n-Butylen-, n-Pentylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylendioxygruppe ersetzt sein können oder

in einem Cyclopentylrest oder Cyclohexylrest eine oder zwei durch mindestens eine Bindung voneinander und von der Position 1 getrennte Einfachbindungen jeweils mit einem Phenylrest kondensiert sein können,

eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N- ( $C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte geradkettige  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die terminal

- 105 -

durch eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Difluormethoxy-, Benzyloxy-, Aminomethyl-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-, Acetylamino-, Acetyl-, Propionyl-, Benzoyl-, Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)amino-carbonyl-, 2,2,2-Trifluorethylaminocarbonyl-, Pyrrolidinocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-, Biphenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe, in denen zwei benachbarte Wasserstoffatome auch durch eine Methylendioxy- oder 1,2-Ethylendioxygruppe ersetzt sein können,

durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe,

durch einen Phenyl-C≡C- oder Phenyl-CH=CH- Rest, die im Phenylteil jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl-, Dimethylamino-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können,

durch eine über ein Kohlenstoffatom oder im Fall der beiden erstgenannten Gruppen auch über ein Stickstoffatom gebundene Indolyl-, Benzimidazolyl-, Chinolinyll-, Isochinolinyll-, Chinoxalinyll- oder Chinazolinyllgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl- oder Cyanogruppe substituierte Heteroarylgruppe substituiert ist,

- 106 -

durch einen C<sub>5-6</sub>-Cycloalkylrest oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem Phenylring kondensiert sein können oder

wobei jeweils die beiden Wasserstoffatome der Methylen-  
gruppe in Position 3 eines 5-gliedrigen oder in Position 4  
eines 6-gliedrigen Ringes durch eine n-Butylen-, n-Pen-  
tylen-, n-Hexylen-, 1,2-Ethylendioxy- oder 1,3-Propylen-  
dioxygruppe oder durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein  
können oder

wobei die Methylen-Gruppe in 4-Stellung eines 6-gliedrigen  
Ringes durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch  
eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-,  
C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-, C<sub>1-4</sub>-Alk-oxy-carbonyl- oder  
Benzoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylaminosulfonylphenyl- oder Phenylsulfonyl-  
aminophenylgruppe,

durch einen C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylrest, wobei

jeweils die Methylen-Gruppe in 4-Stellung des Cyclohexyl-  
rests durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch  
eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-,  
Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylaminocarbonyl- oder  
N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte  
Iminogruppe ersetzt sein kann,

durch eine Phenylcarbonylamino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-  
phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder  
N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-  
alkyl-aminocarbonyl-phenyl-,

- 107 -

N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl-phenyl-,  
C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-  
Cycloalkyl-carbonylamino-phenyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-aminocar-  
bonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-aminocarbo-  
nyl-phenyl-, C<sub>4-6</sub>-Alkyl-carbonylamino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-  
C<sub>4-6</sub>-alkyl-carbonylamino-phenyl-, Heteroarylcarbonylamino-  
phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroarylcarbonylamino-phenyl-,  
Pyrrolidinocarbonyl-amino-phenyl-, Piperidinocarbonyl-amino-  
phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-pyrrolidinocarbonyl-amino-phenyl-,  
N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperidinocarbonyl-amino-phenyl-, Phenylamino-  
carbonylamino-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-  
amino-phenyl- oder N,N-Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-  
amino-phenylgruppe,

durch eine Hydroxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-, Phenyloxy-  
carbonyl- oder Heteroaryl-oxycarbonylgruppe,

durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Benzyl-  
aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Aminocar-  
bonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbo-  
nyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminocarbonylgruppe

substituiert ist,

eine geradkettige C<sub>2-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Phenoxy- oder Phenyl-  
C<sub>1-3</sub>-alkoxygruppe oder

durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbo-  
nylamino-, Phenylcarbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)phenylcar-  
bonylaminogruppe

substituiert ist,

- 108 -

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, die

über zwei benachbarte Kohlenstoffatome jeweils mit einem gegebenenfalls durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Acetylamino-, Aminomethylcarbonylamino- oder Dimethylaminomethylcarbonylaminogruppe substituierten Phenylring kondensiert sein können,

oder eine Piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinogruppe, wobei das Stickstoffatom in 4-Stellung der Piperazinogruppe durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-aminocarbonyl- oder Phenylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, und

R<sup>7</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine Nitro- oder Aminogruppe bedeuten,

wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch bis zu drei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyridazinyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl-, [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-, Benzimidazol-2-yl-, Benzimidazol-5-yl-, oder Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl-gruppe zu verstehen ist und

alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Cyanogruppe oder durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

oder/und ein an ein Stickstoffatom einer Heteroarylgruppe oder heteroaromatischen Molekülteils gebundenes Wasserstoffatom durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R<sup>1</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in ortho, ortho'-Position des Biphenylrestes der Formel I zusammen auch eine Carbonylgruppe,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>6</sup> eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe,

eine Phenyl-, Biphenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylphenylgruppe,

eine in 1-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclopropylgruppe oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte geradkettige C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, die terminal

durch eine Phenyl- oder Biphenylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, durch eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Phenylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylamino-gruppe substituiert sein kann,

- 110 -

durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl- oder 1H-Benzimidazol-2-ylgruppe,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Pyrazinyl-, 2-Pyrimidinyl-, 4-Pyrimidinyl-, 5-Pyrimidinyl-, 3-Pyridazinyl-, 4-Pyridazinyl-, 1-Pyrrolyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, 1-Imidazolyl-, 2-Imidazolyl-, 4-Imidazolyl-, 1-Pyrazolyl-, 3-Pyrazolyl-, 4-Pyrazolyl-, 2-Thiazolyl-, 4-Thiazolyl-, 5-Thiazolyl-, [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl-, Benzimidazol-2-yl- oder Imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl-gruppe substituiert ist, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Phenyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Dimethylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituiert sein können,

durch eine Phenylgruppe, die durch eine gegebenenfalls mit einer Phenylgruppe kondensierten Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert ist,

durch einen Phenyl-C≡C- Rest, der im Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe, durch eine Trifluormethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

durch eine am Stickstoffatom gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonyl-, Benzoyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenylamino-carbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonylgruppe substituierte 4-Piperidinygruppe,

durch eine in den terminalen Phenylteilen gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonyl-amino-phenyl-, Phenylaminocarbonyl-phenyl-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylcarbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-phenylaminocarbonyl-phenylgruppe oder

- 111 -

durch eine Heteroaryl-carbonylamino-phenyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-heteroaryl-carbonylamino-phenylgruppe, wobei der Heteroarylteil ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 1-Pyrazolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl und [1,2,3]-Thiadiazol-4-yl, wobei ein an ein Stickstoffatom eines heteroaromatischen Restes gebundenes Wasserstoffatom oder/und ein an ein Kohlenstoffatom eines heteroaromatischen Restes gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

substituiert ist, und

R<sup>7</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Aminogruppe bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Phenylgruppen, Heteroarylgruppen, aromatischen oder heteroaromatischen Molekülteile im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, durch eine Cyano- oder eine Trifluormethylgruppe substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) N-[4-(3-Methyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,

(b) N-(4'-Methylbiphenyl-4-methyl)-3-(biphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,



- 112 -

(c) N-[4-(Pyridin-2-yl-carbonylamino)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,

(d) N-[3-(4-Isopropylphenyl)-prop-2-in-yl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid und

(e) N-[4-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-yl)-phenylmethyl]-3-(4'-trifluormethylbiphenyl-2-carbonylamino)-benzoesäureamid,

sowie deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

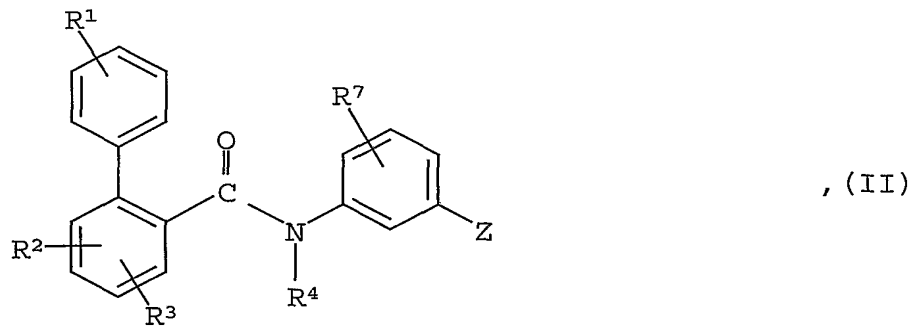
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 113 -



in der

$R^1$  bis  $R^4$  und  $R^7$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind,  
und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer  
Carboxygruppe darstellt,

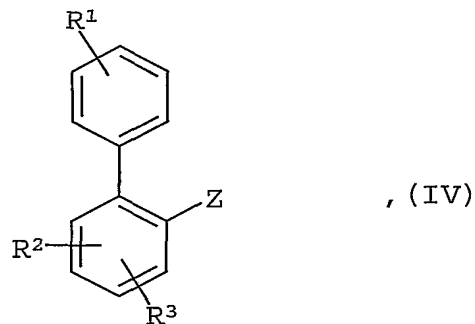
mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R^5$  und  $R^6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind,  
umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel

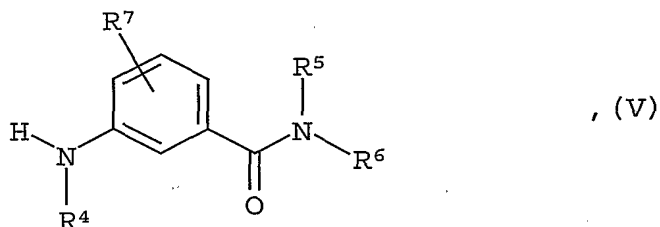


in der

- 114 -

$R^1$  bis  $R^3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, und Z eine Carboxygruppe oder ein reaktives Derivat einer Carboxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R^4$  und  $R^7$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, mittels Amidierung in ein entsprechendes Amid übergeführt wird und/oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze

- 115 -

von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/07627

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/92 C07D231/12 C07D213/56 C07D215/06 A61K31/167  
A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99-63929 A (ADVANCED MEDICINE INC ; GRIFFIN JOHN H (US)) 16 December 1999 (1999-12-16) the whole document	1-7
A, P	EP 1 099 701 A (PFIZER PROD INC) 16 May 2001 (2001-05-16) the whole document	1-7
A	WO 96 40640 A (QUALLICH GEORGE J ; DORFF PETER H (US); CHANG GEORGE (US); PFIZER ( )) 19 December 1996 (1996-12-19) the whole document	1-7
A	EP 0 887 345 A (PFIZER) 30 December 1998 (1998-12-30) the whole document	1-7



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 2001

Date of mailing of the international search report

30/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07627

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9963929	A	16-12-1999	AU 4426399 A	30-12-1999
			AU 4426699 A	30-12-1999
			AU 4428899 A	30-12-1999
			AU 4430599 A	30-12-1999
			AU 4543699 A	30-12-1999
			AU 4543799 A	30-12-1999
			AU 4543899 A	30-12-1999
			AU 4551699 A	30-12-1999
			AU 4551799 A	30-12-1999
			AU 4551899 A	30-12-1999
			AU 4674599 A	30-12-1999
			AU 4677199 A	30-12-1999
			AU 4677399 A	30-12-1999
			AU 4818099 A	30-12-1999
			EP 1083919 A1	21-03-2001
			EP 1083920 A1	21-03-2001
			EP 1085845 A2	28-03-2001
			EP 1085861 A1	28-03-2001
			EP 1083894 A1	21-03-2001
			EP 1086065 A1	28-03-2001
			EP 1085846 A2	28-03-2001
			EP 1124528 A1	22-08-2001
			EP 1003541 A1	31-05-2000
			EP 1005356 A1	07-06-2000
			EP 0989857 A1	05-04-2000
			EP 1085891 A1	28-03-2001
			EP 1143991 A2	17-10-2001
			EP 1085893 A1	28-03-2001
			WO 9963994 A1	16-12-1999
			WO 9964032 A1	16-12-1999
			WO 9963929 A2	16-12-1999
			WO 9964033 A1	16-12-1999
			WO 9964037 A1	16-12-1999
			WO 9964047 A1	16-12-1999
			WO 9963937 A2	16-12-1999
			WO 9964048 A1	16-12-1999
			WO 9964049 A1	16-12-1999
			WO 9964051 A1	16-12-1999
			WO 9963939 A2	16-12-1999
			WO 9964054 A1	16-12-1999
			WO 9963940 A2	16-12-1999
			WO 9963988 A1	16-12-1999
			US 6288234 B1	11-09-2001
EP 1099701	A	16-05-2001	BR 0005322 A	17-07-2001
			EP 1099701 A1	16-05-2001
			JP 2001139555 A	22-05-2001
WO 9640640	A	19-12-1996	CA 2223574 A1	19-12-1996
			HU 9601566 A2	29-09-1997
			WO 9640640 A1	19-12-1996
			AU 3585399 A	16-09-1999
			AU 703493 B2	25-03-1999
			AU 5478496 A	19-12-1996
			BG 62442 B1	30-11-1999
			BG 100637 A	31-03-1997
			BR 9602628 A	08-09-1998
			CN 1141918 A ,B	05-02-1997

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/07627

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640640	A		CZ 9601644 A3	15-01-1997
			EP 0832069 A1	01-04-1998
			FI 974440 A	27-01-1998
			HR 960270 A1	31-12-1997
			KR 225713 B1	15-10-1999
			LV 11615 A	20-12-1996
			LV 11615 B	20-04-1997
			NO 962385 A	09-12-1996
			NZ 286733 A	26-02-1998
			PL 314636 A1	09-12-1996
			RU 2141478 C1	20-11-1999
			SG 44952 A1	19-12-1997
			SI 9600183 A	30-04-1997
			SK 72696 A3	05-11-1997
			TR 961058 A2	21-12-1996
			US 5919795 A	06-07-1999
EP 0887345	A	30-12-1998	AU 7310198 A	24-12-1998
			CA 2241164 A1	23-12-1998
			EP 0887345 A1	30-12-1998
			HU 9801409 A2	28-05-1999
			JP 11060557 A	02-03-1999
			NZ 330766 A	29-09-1999
			US 5968950 A	19-10-1999

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07627

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C233/92 C07D231/12 C07D213/56 C07D215/06 A61K31/167  
A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 63929 A (ADVANCED MEDICINE INC.; GRIFFIN JOHN H (US)) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) the whole document	1-7
A,P	EP 1 099 701 A (PFIZER PROD INC) 16. Mai 2001 (2001-05-16) the whole document	1-7
A	WO 96 40640 A (QUALLICH GEORGE J ; DORFF PETER H (US); CHANG GEORGE (US); PFIZER ( )) 19. Dezember 1996 (1996-12-19) the whole document	1-7
A	EP 0 887 345 A (PFIZER) 30. Dezember 1998 (1998-12-30) the whole document	1-7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Oktober 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bede1, C



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT, EP 01/07627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9963929	A	16-12-1999	AU 4426399 A 30-12-1999
			AU 4426699 A 30-12-1999
			AU 4428899 A 30-12-1999
			AU 4430599 A 30-12-1999
			AU 4543699 A 30-12-1999
			AU 4543799 A 30-12-1999
			AU 4543899 A 30-12-1999
			AU 4551699 A 30-12-1999
			AU 4551799 A 30-12-1999
			AU 4551899 A 30-12-1999
			AU 4674599 A 30-12-1999
			AU 4677199 A 30-12-1999
			AU 4677399 A 30-12-1999
			AU 4818099 A 30-12-1999
			EP 1083919 A1 21-03-2001
			EP 1083920 A1 21-03-2001
			EP 1085845 A2 28-03-2001
			EP 1085861 A1 28-03-2001
			EP 1083894 A1 21-03-2001
			EP 1086065 A1 28-03-2001
			EP 1085846 A2 28-03-2001
			EP 1124528 A1 22-08-2001
			EP 1003541 A1 31-05-2000
			EP 1005356 A1 07-06-2000
			EP 0989857 A1 05-04-2000
			EP 1085891 A1 28-03-2001
			EP 1143991 A2 17-10-2001
			EP 1085893 A1 28-03-2001
			WO 9963994 A1 16-12-1999
			WO 9964032 A1 16-12-1999
			WO 9963929 A2 16-12-1999
			WO 9964033 A1 16-12-1999
			WO 9964037 A1 16-12-1999
			WO 9964047 A1 16-12-1999
			WO 9963937 A2 16-12-1999
			WO 9964048 A1 16-12-1999
			WO 9964049 A1 16-12-1999
			WO 9964051 A1 16-12-1999
			WO 9963939 A2 16-12-1999
			WO 9964054 A1 16-12-1999
			WO 9963940 A2 16-12-1999
			WO 9963988 A1 16-12-1999
			US 6288234 B1 11-09-2001
EP 1099701	A	16-05-2001	BR 0005322 A 17-07-2001
			EP 1099701 A1 16-05-2001
			JP 2001139555 A 22-05-2001
WO 9640640	A	19-12-1996	CA 2223574 A1 19-12-1996
			HU 9601566 A2 29-09-1997
			WO 9640640 A1 19-12-1996
			AU 3585399 A 16-09-1999
			AU 703493 B2 25-03-1999
			AU 5478496 A 19-12-1996
			BG 62442 B1 30-11-1999
			BG 100637 A 31-03-1997
			BR 9602628 A 08-09-1998
			CN 1141918 A ,B 05-02-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/07627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9640640 A		CZ 9601644 A3	15-01-1997
		EP 0832069 A1	01-04-1998
		FI 974440 A	27-01-1998
		HR 960270 A1	31-12-1997
		KR 225713 B1	15-10-1999
		LV 11615 A	20-12-1996
		LV 11615 B	20-04-1997
		NO 962385 A	09-12-1996
		NZ 286733 A	26-02-1998
		PL 314636 A1	09-12-1996
		RU 2141478 C1	20-11-1999
		SG 44952 A1	19-12-1997
		SI 9600183 A	30-04-1997
		SK 72696 A3	05-11-1997
		TR 961058 A2	21-12-1996
		US 5919795 A	06-07-1999
EP 0887345 A	30-12-1998	AU 7310198 A	24-12-1998
		CA 2241164 A1	23-12-1998
		EP 0887345 A1	30-12-1998
		HU 9801409 A2	28-05-1999
		JP 11060557 A	02-03-1999
		NZ 330766 A	29-09-1999
		US 5968950 A	19-10-1999